

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 862 540  
E 1 A 54(3)

(21) N° d'enregistrement national :

03 13660

(51) Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 31/59, A 61 K 47/02, 9/12, A 61 P 9/00, 17/00,  
19/00, 35/00, 37/00

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 21.11.03.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT Société en nom collectif — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 27.05.05 Bulletin 05/21.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(72) Inventeur(s) : PITRE FRANCK, FREDON LAURENT et MALLARD CLAIRE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : L'OREAL.

(54) COMPOSITION SOUS FORME DE SPRAY COMPRENANT UN ACTIF PHARMACEUTIQUE, AU MOINS UN SILICONE VOLATILE ET UNE PHASE NON POLAIRE NON VOLATILE.

(57) L'invention se rapporte à une composition sous forme de spray comprenant un actif pharmaceutique, au moins un silicone volatile et une phase non polaire non volatile dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation, à son utilisation en cosmétique et en dermatologie.

pas d'élastomère  
=> even + te.

FR 2 862 540 - A1



L'invention se rapporte à une composition comprenant un actif pharmaceutique, au moins un silicium volatile et une phase non polaire, non volatile dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation et à son utilisation en cosmétique et en dermatologie, la composition permettant d'obtenir une bonne pénétration de l'actif à travers les couches cutanées.

Dans le domaine de la dermatologie et de la formulation de compositions pharmaceutiques, l'homme du métier est amené à chercher des compositions qui permettent de libérer l'actif et de favoriser sa pénétration à travers les couches cutanées afin d'en améliorer son efficacité. Le produit doit en outre présenter une bonne cosméticité et être préférentiellement non irritant.

Il existe actuellement de nombreuses compositions topiques comprenant un agent actif et permettant de favoriser sa pénétration dans la peau grâce à la présence notamment d'une forte teneur en glycol pro-pénétrant. Ces compositions sont formulées sous formes d'émulsions à forte teneur en phase grasse que l'on appelle communément "lipocrèmes", sous formes de compositions anhydres que l'on appelle "onguents", sous forme de compositions fluides à forte teneur en solvants volatiles, tels que l'éthanol ou l'isopropanol, destinées à une applications sur le cuir chevelu, appelées également "lotions capillaires", ou encore sous forme d'émulsions H/E visqueuses, que l'on appelle aussi "crèmes H/E".

On connaît par exemple des crèmes H/E comprenant un corticoïde et un fort pourcentage de propylène glycol (47,5 %) commercialisées sous la marque TEMOVATE® par la société GLAXOSMITHKLINE. La stabilisation d'une formulation comprenant un tel pourcentage de glycol rend nécessaire l'emploi dans l'éulsion d'agents émulsifiants et stabilisants de type glycéryl stéarate ou PEG 100 stéarate ou encore d'agents stabilisants ou facteurs de consistance de type cire blanche ou alcool cétostéarylique qui conduisent à la formation d'une crème visqueuse ,c'est à dire dont la viscosité est supérieure à 10 Pa.s (10000 centipoises, mesurée avec un appareil Brookfield modèle LVDV II + mobile n° 4, à une vitesse de 30 tours/min pendant 30 secondes et à une température de 25 °C +/- 3 °C). Cette viscosité confère donc au produit une difficulté d'application. Ces compositions présentent donc d'une part, une mauvaise acceptabilité cosmétique due à leur viscosité et, d'autre part, des risques d'intolérance provoqués par la présence de fortes proportions de glycol. L'homme du métier souhaite donc améliorer ces paramètres par la présente invention.

- Pour faciliter l'application de compositions topiques comprenant un fort pourcentage de glycol pro-pénétrant, la demanderesse a réalisé, et protégé par la demande de brevet EP832647, une lotion, formulation stable de type émulsion H/E, dont la viscosité est intermédiaire entre les lotions capillaires trop fluides et d'un usage trop limité, et les crèmes H/E trop visqueuses et 5 présentant un coté gras et collant, tout en conservant les propriétés pro-pénétrantes du glycol. Ces formules présentent effectivement une bonne pénétration de l'actif mais comprennent toujours un pourcentage élevé de glycol qui peut donc induire un effet collant ou des problèmes de tolérance conduisant à une acceptabilité moyenne du produit par le patient.
- 10 L'homme du métier connaît par ailleurs des formulations contenant des composés siliconés conduisant à des compositions agréables d'utilisation. Ainsi, dans le brevet US 6,538,039, une nouvelle formulation d'actif pour une administration transdermique a été mise au point comprenant des composés siliconés afin de déposer un film à la surface de la peau. Dans cette demande également, le passage transdermique est facilité par la présence obligatoire de 15 promoteur d'absorption que sont, entre autres composés cités, les glycols.

Dans la demande de brevet EP0966972, les compositions décrites peuvent être formulées sous forme de spray et comprennent un composé actif, une gomme silicone et un excipient pharmaceutiquement acceptable. Le problème que se propose de résoudre l'invention décrite 20 dans EP0966972 est de déposer un film substantif à la surface de la peau, problème résolu grâce à la présence de la gomme de silicone.

- Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est de concevoir une composition permettant d'améliorer la pénétration de l'actif pharmaceutique, et sa rapidité de 25 pénétration dans le temps afin d'en améliorer son efficacité thérapeutique, tout en évitant la présence de forte teneur en glycol. La composition selon l'invention doit également présenter une facilité d'utilisation et une cosméticité acceptable pour une application sur toutes les zones du corps pouvant être touchées par la pathologie.
- 30 Les deux demandes EP0966972 et US 6,538,039 représentent l'art antérieur le plus proche de la présente invention, compte tenu de la composition des formulations décrites. Mais à la lecture de cet art antérieur, rien ne pouvait inciter l'homme du métier à choisir la composition selon l'invention afin d'obtenir une bonne pénétration de l'actif incorporé dans les couches cutanées.

En effet, la demanderesse a trouvé de manière surprenante que la composition comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un actif pharmaceutique,
- b) au moins un silicone volatile,
- c) une phase non polaire non volatile,

5 conduisait à une amélioration de la pénétration de l'actif.

La composition de la présente invention, tout en permettant une bonne pénétration des principes actifs, présente également une très bonne acceptabilité et tolérance auprès des patients, 10 comme décrit dans les exemples 8 et 9 de la présente invention. Il s'avère donc que la composition selon l'invention est particulièrement adaptée au traitement des affections dermatologiques et plus particulièrement bien adaptée pour le traitement du psoriasis.

L'invention concerne plus particulièrement une composition comprenant, dans un véhicule 15 pharmaceutiquement acceptable :

- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un actif pharmaceutique,
- b) au moins un silicone volatile,
- c) une phase non polaire non volatile,

Caractérisé en ce que l'actif pharmaceutique est un composé dérivé de vitamine D.

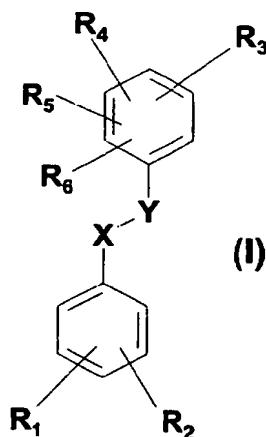
20 Par composé dérivé de vitamine D, on entend des composés qui présentent des propriétés biologiques analogues à celles de la vitamine D, notamment les propriétés de transactivation des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), telles qu'une activité agoniste ou antagoniste vis-à-vis de récepteurs de la vitamine D ou de ses dérivés. Des composés dérivés de la vitamine 25 D utiles selon l'invention comprennent ainsi des analogues structuraux, par exemple biaromatiques. Par vitamines D ou leurs dérivés on entend par exemple les dérivés de la vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (calcitriol).

30 Parmi les actifs pharmaceutiques dérivés de vitamine D utilisables selon l'invention, on peut citer à titre d'exemple non limitatifs les composés décrits dans les demandes de brevet EP1124779, EP1235824, EP1235777, WO02/94754, WO03/050067

De préférence les dérivés de vitamine D selon l'invention sont les composés décrits dans le brevet FR 2785284, incorporée ici par référence. Il s'agit de composés analogues structuraux de

la vitamine D qui montrent une activité sélective sur la prolifération et sur la différenciation cellulaire sans présenter de caractère hypercalcémiant.

Ces composé peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



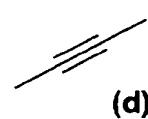
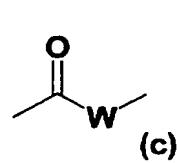
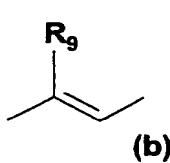
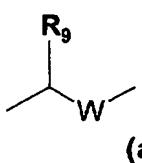
dans laquelle:

-  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical méthyl ou un radical  $-(CH_2)_n-OR_7$ ,

10 -  $R_2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-OR_8$ ,

$n$ ,  $R_7$  et  $R_8$  ayant les significations données ci-après,

-  $X-Y$  représente une liaison choisie parmi les liaisons de formules (a) à (d) suivantes pouvant être lues de gauche à droite ou inversement :



$R_9$  et  $W$  ayant les significations données ci-après,

-  $R_3$  représente la chaîne de la vitamine  $D_2$  ou de la Vitamine  $D_3$ ,



les traits en pointillés représentent la liaison reliant la chaîne au cycle benzénique

5      représenté sur la figure (I),

ou R<sub>3</sub> représente une chaîne ayant de 4 à 8 atomes de carbone substituée par un ou plusieurs groupements hydroxyles, les groupements hydroxyles pouvant être protégés sous forme d'acétoxy, de méthoxy ou d'éthoxy, de triméthylsilyloxy, de tertiobutyldiméthylsilyloxy, de 10 tétrahydropyranyloxy et éventuellement en outre :

- substituée par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs ou cycloalkyles et/ou

- substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou

15 - substituée par un ou plusieurs groupements CF<sub>3</sub> et/ou

- dans laquelle un ou plusieurs atomes de carbone de la chaîne sont remplacés par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, les atomes d'azote pouvant éventuellement être substitués par des radicaux alkyle inférieur et/ou

20

- dans laquelle une ou plusieurs liaisons simples de la chaîne sont remplacées par une ou plusieurs liaisons doubles et/ou triples,

- R<sub>3</sub> étant positionné sur le cycle benzénique en *para* ou *méta* de la liaison X-Y,

25

- R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un atome d'halogène, un radical -OR<sub>10</sub>, un radical polyéther, R<sub>10</sub> ayant la signification donnée ci-après,

30 - n étant 0,1 ou 2,

- R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical acétyle, un radical triméthylsilyle, un radical tertiobutyldiméthylsilyle, un radical tétrahydropyranyle,

- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

5

- W représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical -CH<sub>2</sub>- ou un radical -NH- pouvant éventuellement être substitué par un radical alkyle inférieur,

- R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

10 ainsi que les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels dans le cas où X-Y représentent une liaison de formule (a) et W représente un radical -NH- éventuellement substitué par un radical alkyle inférieur.

Parmi les composés de formule (I) utiles dans les compositions de la présente invention, on peut 15 notamment citer les suivants :

1. 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phényl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
2. 7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phenoxymeréthyl)-phényl]-3-éthyl-octan-3-ol,
3. 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
4. 6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
5. 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-vinyl]-phenyl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
6. 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)phényl]-3-éthyl-3-octanol,
7. 4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
8. (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
9. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-4-en-3-ol,
10. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
11. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-4-yn-3-ol,
12. (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxymeréthyl)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
13. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxymeréthyl)-phenyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol,
14. (E)-7-{3-[(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-methylamino]-phenyl}-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
- 30 15. 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-ethyl-7-methyl-octan-3-ol,

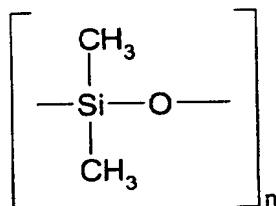
Plus préférentiellement, l'actif pharmaceutique incorporé dans la composition selon l'invention est le (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzylxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol .

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 0,0001 et 20 % en poids par rapport au poids total de la composition d'un agent actif, de préférence entre 0,025 et 15 % en poids, et plus préférentiellement entre 0,01 et 5% en poids.

Bien entendu, la quantité d'actif dans la composition selon l'invention dépendra de l'actif considéré.

De façon préférée, la composition selon l'invention, comprendra un actif dérivé de vitamine D à une concentration inférieure à 2 % en poids d'agent actif, de préférence entre 0,025 et 0,5 % en poids. L'actif pharmaceutique préféré selon l'invention est le (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-10 hydroxymethyl-benzyl)oxy]-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol utilisé à la concentration de 0.3.% en poids.

Par silicone volatile selon l'invention, on entend des composés polyorganosiloxanes, pouvant être cycliques ou linéaires, ayant une pression mesurable dans des conditions ambiante. Les silicones volatiles cycliques selon l'invention, sont les polydiméthylcyclosiloxanes, à savoir des composés de formule



avec n compris entre 3 et 6 en moyenne et de préférence n=4 ou n=5, généralement connu sous le nom de cyclométhicones. Les silicones volatiles linéaires selon l'invention sont des polysiloxanes linéaires tels l'hexaméthyldisiloxane ou les diméthicones de bas poids moléculaires. Les silicones volatiles linéaires ont généralement une viscosité inférieure à environ 5 centistokes à 25°Celsius, alors que les silicones volatiles cycliques ont une viscosité inférieure à environ 10 centistokes à 25°Celsius.

Les silicones volatiles préférés selon l'invention sont les siloxanes linéaires et plus préférentiellement l'hexaméthyldisiloxane. On peut citer à titre d'exemple le produit commercialisé par la société DOW CORNING, le DC Fluid 0.65cSt.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 25 et 95% en poids par rapport au poids total de la composition du silicone volatile, de préférence entre 40 et 80% en poids, et plus préférentiellement entre 55 et 65% en poids.

- 5 Par phase non polaire, non volatile selon l'invention, on entend une variété d'huile non volatile convenant pour une composition pharmaceutique ou cosmétique. Les huiles non volatiles ont généralement une viscosité supérieure à environ 10 centipoises à 25°C, et peuvent atteindre une viscosité allant jusqu'à 1 000 000 centipoises à 25°C. L'huile non polaire peut être une large variété d'huiles synthétiques ou naturelles, silicones ou organiques, dont une liste non exhaustive est donné à titre indicatif.

10 (a) les Esters

Des exemples d'huile non volatile utilisable selon l'invention comprennent les esters de formule RCO-OR' avec R et R', identiques ou différents, représentant une chaîne, linéaire ou ramifiée, d'un alkyl, alkényle, alkoxy carbonyl alkyl, ou alkoxy carbonyloxy alkyl ayant de 1 à 25 atomes de carbone, de préférence de 4 à 20 atomes de carbone. Des exemples de tels esters incluent l'isononaoté d'isotricédyle, le diheptanoate de PEG-4, le néopentanoate d'isostéaryle, le néopentanoate de tridécyle, l'octanoate de cétyle, le palmitate de cétyle, le ricinoléate de cétyle, le stéarate de cétyle, le myristate de cétyle, le dicaprylate/caprate de coco, l'isostéarate de décyle, l'oléate d'isodécyle, le néopentanoate d'isodécyle, le néopentanoate d'isohexyle, le palmitate d'octyle, le malate de dioctyle, l'octanoate de tridécyle, le myristate de myristyle, l'octododécanol.

(b) les Esters glycériyles d'acides gras

L'huile peut également comprendre également les esters gras d'acides gras naturels, ou les triglycérides de source animale ou végétale. De tels exemples incluent, l'huile de castor, l'huile de lanoline, le citrate de triisocétyle, les triglycérides ayant de 10 à 18 atomes de carbone, les triglycérides capryliques/capriques, l'huile de noix de coco, l'huile de maïs, l'huile de coton, l'huile de lin, l'huile de vison, l'huile d'olive, l'huile de palme, le beurre d'illipé, l'huile de colza, l'huile de soja, l'huile de tournesol, l'huile de noix et équivalent.

30

(c) Les glycérides d'acides gras

Les huiles qui conviennent également sont les esters glycériyles synthétiques ou semi-synthétiques, comme les mono-, di-, triglycérides d'acides gras, qui sont des huiles ou des graisses naturelles modifiées, par exemple, le stearate de glycéryle, le dioléate de glycéryle, le

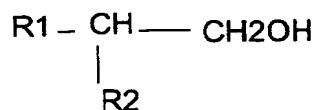
distéarate de glycéryle, le trioctanoate de glycéryle, le distearate de glycéryle, le linoléate de glycéryle, le myristate de glycéryle, l'isostéarate de glycéryle, les huiles de castor PEG, les oléates de glycéryle PEG, les stearates de glycéryle PEG, et équivalent.

5 (d) Les hydrocarbones non volatiles

Conviennent également très bien à la composition selon l'invention en tant que solvant non polaire non volatile, les hydrocarbones non volatiles, telles que les paraffines, les isoparaffines, les huiles minérales, et équivalent.

10 (e) Les esters de Guerbet

Les esters de Guerbet sont des esters résultant de la réaction d'un alcool de Guerbet de formule générale :



15 Et d'un acide carboxylique de formule générale

R<sub>3</sub> COOH ou HOOC-R<sub>3</sub>-COOH,

20 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents représentent un alkyl ayant de 4 à 20 atomes de carbone, R<sub>3</sub> représente un radical gras substitué ou non, tel qu'une chaîne alkyle ou alkylène, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, ayant de 1 à 50 atomes de carbone, un phényle, pouvant être substitué par un halogène, un hydroxyle, un carboxyle, ou un alkylcarbonylhydroxy.

Le solvant non polaire, non volatile préféré selon l'invention est l'huile de paraffine.

25

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 1 et 50% en poids par rapport au poids total de la composition de phase non polaire, non volatile, de préférence entre 5 et 30 % en poids, et plus préférentiellement entre 7 et 15 % en poids.

30 Selon un mode préféré de composition selon l'invention, la composition comprend également une gomme de silicone. La demanderesse a, en effet, découvert de manière surprenante qu'une

composition comprenant une gomme silicone dans les concentrations définies ci-après présente une pénétration plus rapide de l'actif à travers les différentes couches cutanées.

Par gommes de silicone, on entend les gommes de silicones connues par l'homme de l'art et 5 notamment celles décrites dans la demande de brevet EP 0966972 incorporée ici par référence. Selon ce mode préféré de composition selon l'invention, la gomme de silicone est introduite à la concentration comprise entre 0.001 et 3% en poids, de préférence entre 0.01 et 1% en poids. Dow Corning propose un produit commercial vendu sous le nom de DC Silmogen Carrier qui se compose de 99% d'hexaméthyldisiloxane et de 1% de gomme de silicone, produit qui pourra 10 avantageusement être utilisé dans une des compositions selon l'invention.

Le véhicule pharmaceutiquement acceptable selon l'invention doit être choisi de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée. Le véhicule peut être composé 15 d'un seul excipient tel un solvant, ou d'un mélange d'excipients tels ceux utilisés pour la formulation d'une émulsion. A titre d'exemples non limitatifs d'excipients pouvant être utilisés seuls ou en mélange, on peut citer, l'eau, les solvants, les diluants, tout excipient utilisable pour la formulation d'une émulsion, d'un lait, d'un gel, d'un onguent, d'une composition moussante. Ces excipients sont des composés couramment utilisés dans la formulation de composition 20 pharmaceutique. De façon préférentielle, les excipients selon l'invention sont l'eau, les alcools, les polyols, les éthers, les esters, les aldéhydes, les cétones, les acides et alcools gras , les esters gras. Plus préférentiellement, l'excipient utilisé sera un alcool, tel l'éthanol.

La composition pharmaceutique selon l'invention pourra en outre contenir des additifs inertes ou 25 des combinaisons de ces additifs, tels que

- des agents mouillants ;
- des agents d'amélioration de la saveur ;
- des agents conservateurs, ;
- des agents stabilisants ;
- des agents régulateurs d'humidité ;
- des agents régulateurs de pH ;
- des agents modificateurs de pression osmotique ;
- des agents émulsionnants ;
- des filtres UV-A et UV-B ;

- des agents propénétrants,
- des antioxydants,
- et des polymères synthétiques.

5 Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée.

La composition selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et  
10 des muqueuses et peut se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de syndets, de solutions, de gels, de sprays, de mousses, de suspensions, de lotions, de sticks, de shampoings, de pledges, ou de base lavantes. Elle peut également se présenter sous forme de suspensions de microsphères ou nanosphères ou  
15 vésicules lipidiques ou polymériques ou de patchs polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Cette composition par voie topique peut se présenter sous forme anhydre, sous forme aqueuse ou sous la forme d'une émulsion.

La composition selon l'invention présentant une pénétration améliorée est administrée de préférence sous la forme d'une composition sprayable ou pulvérisable. La forme pulvérisable, ou spray, peut être obtenu par des moyens conventionnels de formulation connus de l'homme du métier. Par exemple, la composition peut être pulvérisée par un pulvérisateur mécanique qui pompe la composition au sein d'un récipient, flacon ou équivalent. De même, la composition peut être propulsée au moyen d'un gaz comme cela est bien connu par l'homme de l'art. Les gaz propulseurs conventionnels tels que l'air ou les hydrocarbones sont efficaces tant qu'ils n'interfèrent pas avec la composition. La composition passe à travers une buse qui peut être dirigée directement à l'endroit désiré de l'application. La buse peut être choisie de façon à appliquer la composition sous forme d'une vaporisation ou d'un jet de gouttelette, selon les techniques connues de l'homme de l'art. Selon l'actif pharmaceutique choisi, le mécanisme de pulvérisation doit être capable de délivrer toujours la même quantité d'actif. Les mécanismes permettant de contrôler la quantité de composition à délivrer par le spray sont également connues de l'homme de l'art. Par exemple, la quantité de gaz propulseur peut être calculée de façon à propulser l'exacte quantité de produit désirée.

De préférence pour la composition selon l'invention, on utilisera un flacon vaporisateur doseur dont les caractéristiques de surface d'application et de doses sont contrôlées et reproductibles. Par exemple, le vaporisateur utilisé est constitué d'un flacon équipé d'une valve doseuse de 25µl.

5

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une composition selon l'invention pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :

- des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

10 - des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal),

15 - des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, notamment le psoriasis cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique, l'atopie cutanée, telle que l'eczéma, l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale,

- des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes ou malignes, d'origine virale ou non, notamment les verrues vulgaires, les verrues planes l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T,

20 - des proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment des épithélioma baso et spinocellulaires,

- des lésions précancéreuses cutanées notamment les kératoacanthomes,

25 - des dermatoses immunes notamment le lupus érythémateux,

- des maladies immunes bulleuses,

- des maladies du collagène notamment la sclérodermie,

- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

30 - de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V, du vieillissement de la peau, photo-induit ou chronologique ou des pigmentations et des kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique notamment la xérose,

- des troubles de la fonction sébacée notamment l'hyperséborrhée de l'acné, la séborrhée simple ou la dermite séborrhéique,

- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,

- des désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo,
  - des affections du métabolisme des lipides, tel l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète non insulino-dépendant ou le syndrome X,
- 5 - des affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- des états cancéreux ou précancéreux,
  - de l'alopecie de différentes origines, notamment l'alopecie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,
  - des troubles du système immunitaire, tel l'asthme, le diabète sucré de type I, la sclérose en plaque, ou autres disfonctionnements sélectifs du système immunitaire, ou

10 - des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension.

Dans un mode préféré d'utilisation de la composition, celle-ci contiendra 0.3 % de (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol et sera utilisée pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter le psoriasis.

- L'invention concerne également un procédé d'amélioration de la pénétration d'un actif dérivé de vitamine D, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau une composition comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :
- 20 a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un actif dérivé de vitamine D,
- b) au moins un silicone volatil,
- c) une phase non polaire non volatile,
- la dite composition étant appliquée sous forme d'un spray.
- 25 En effet, la demanderesse a découvert de manière surprenante que la pénétration d'un actif, et notamment de composés dérivés de vitamine D à travers la peau était améliorée par la composition selon l'invention. Par amélioration de la pénétration dans la peau, on entend une augmentation significative de la pénétration dans la peau d'au moins un facteur 2 par rapport aux formulations précédemment réalisées sur le marché.
- 30 La mesure de la pénétration de l'actif est effectuée selon le protocole décrit à l'exemple 4

Les exemples suivants montrent de façon non exhaustive des exemples de formulation de la composition selon l'invention et des résultats de pénétration dans la peau.

Exemple 1 :

La formulation est obtenue en mélangeant les différents composés cités ci-dessous jusqu'à

- 5 l'obtention d'une solution homogène et limpide.

Ingredients	Fonction	Spray A
(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol	Actif	0.3%
Hexaméthyldisiloxane Huile de Paraffine	Silicone volatile Phase non polaire non volatile	60.0% 10.0%
Ethanol absolu	Solvant : excipient	qsp 100%

pas gras ,  
silicone  
elastom .  
organopol .

Exemple 2 :

- 10 Le mode opératoire utilisé est le même que celui de l'exemple 1.

Ingredients	Fonction	Spray B
(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol	Actif	0. 3%
Hexaméthyldisiloxane Gomme silicone Huile de Paraffine	Silicone volatile Gomme silicone Phase non polaire non volatile	59.4% 0.6% 10.0%
Ethanol absolu	Solvant	qsp 100%

TON

Exemple 3 :

Le mode opératoire utilisé est le même que celui de l'exemple 1.

Ingredients	Fonction	Spray C
(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol	Actif	0.3%
Hexaméthyldisiloxane	Silicone volatile	59.4%
Gomme silicone	Gomme silicone	0.6%
Huile de Paraffine	Phase non polaire non volatile	10.0%
Acide Oleic	Pro pénétrant	5.0%
Butylhydroxytoluène (BHT)	Antioxydant	0.05%
Ethanol absolu	Solvant	qsp 100%

5

Exemple 4 : Etude de la libération / pénétration *in vitro* sur peau humaine du (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol contenu dans deux formulations différentes dont une formulation pulvérisable selon le mode préférée de l'invention.

10

Le premier objectif est de quantifier la pénétration cutanée de l'actif formulé dans les deux formulations *in vitro* sur peau humaine après 16 heures d'application. Une formule pulvérisable selon l'invention est comparée à une composition sous forme d'onguent,

15 Les compositions exactes des deux formulations sont données dans le tableau 1 ci-après

TABLE 1:

Ingredients	Fonction	Spray (en %)	Onguent (en %)

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol	Actif	0.3	0.3
Hexaméthyldisiloxane	Silicone volatile	59.40	
Gomme silicone	Gomme silicone	0.6	
Huile de Paraffine	Agent occlusif	10.00	5
Acide Oleic	Pro pénétrant	/	/
Propylène Glycol	Propénérant		10.00
Vaseline blanche	Agent occlusif		76.94
Stearylether de Macrogol 2			5
EDTA di sodium	Agent chélatant		0.0065
DL-alphatocophérol	Anti-oxydant		0.12
BHT	Antioxydant		
Ethanol absolu	Solvant	qsp 100%	
Eau	Solvant		qsp 100%

**Conditions expérimentales :** L'absorption percutanée est évaluée grâce à des cellules de diffusion constituées de 2 compartiments séparés par la peau humaine. Les formulations ont été

- 5 appliquées sans occlusion pendant 16 heures. Les formulations ont été appliquées à raison de 10 mg de formulation par cm<sup>2</sup> (*i.e.* 30 microgrammes de (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol). Pendant la durée de l'étude, le derme est en contact avec un liquide récepteur non renouvelé en fonction du temps (mode statique).. A la fin de la période d'application, l'excès de surface est enlevé et la distribution du (4E,6E)-7-[3-(3,4-
- 10 Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol est quantifiée dans les différents compartiments de la peau et dans le liquide récepteur. Les concentrations de (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol ont été quantifiées en utilisant un méthode d'HPLC/MS/MS classiquement connu de l'homme de l'art. (LQ: 10 ng.mL<sup>-1</sup>). La formule spray a été appliquée à l'aide d'un flacon pulvérisateur équipé d'une valve doseuse
- 15 de 25µl.

Les résultats expérimentaux montrent que quelle que soit la formulation testée, l'actif est distribué principalement dans la peau (épiderme, stratum corneum inclus et derme). Les quantités totales pénétrées (Stratum corneum + Epiderme + Derme + liquide récepteur) sont :

	Temps d'application : 16 heures
Spray  Quantité totale ayant pénétrée - µg - % dose appliquée	2.64 ± 0.50 µg 9.2%
Onguent  Quantité totale ayant pénétrée - µg - % dose appliquée	0.63 ± 0.14 µg 2.3%

**Résultats:**

5

Les résultats montrent ici que la formule spray selon l'invention présente une augmentation de la pénétration de l'actif, après 16 heures, d'un facteur quatre comparée à la formule de l'onguent.

10 Ce résultat indique donc que les compositions selon l'invention, permettent d'obtenir une amélioration significative de la pénétration d'un actif dérivé de vitamine D comparée aux formules existantes..

15 Les formules sprays telles que décrites permettent donc de s'affranchir de l'utilisation de glycols sans diminuer la pénétration cutanée et présentent donc un intérêt supplémentaire en terme de potentiel non irritant versus les compositions comprenant de forte teneur en glycol.

## REVENDICATIONS

1. Composition comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, :
  - a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un actif pharmaceutique,
  - b) au moins un silicone volatile,
  - c) une phase non polaire non volatile.

5 Caractérisé en ce que l'actif pharmaceutique est un composé dérivé de vitamine D.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend :
  - a) Entre 0,0001 et 20 % en poids de l'actif,
  - b) Entre 25 et 95 % en poids de silicone volatile,
  - c) Entre 1 et 50 % en poids de phase non polaire non volatile.

3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que le dérivé de 15 vitamine D est choisi parmi les composés suivants:

6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phényl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,

7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-3-éthyl-octan-3-ol,

7-[3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,

6-[3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,

20 7-[3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-vinyl]-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,

7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)phényl]-3-éthyl-3-octanol,

4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,

(E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-4-en-3-ol,

25 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,

(E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-4-yn-3-ol,

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyxyméthyl)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,

(E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyxyméthyl)-phenyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol,

(E)-7-[3-[(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-methylamino]-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,

30 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylxy)-phenyl]-3-ethyl-7-methyl-octan-3-ol,

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'actif pharmaceutique est le. (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzylxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0.01 % à 2% en poids de composé dérivé de vitamine D ,
- 5 6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le silicone volatile est choisi parmi le groupe constitué par les polydiméthylcyclosiloxanes et les polysiloxanes linéaires de bas poids moléculaires.
- 10 7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le silicone volatile est un polysiloxane linéaire du type hexaméthyldisiloxane.
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient entre 55 et 65% en poids d'hexaméthyldisiloxane.
- 15 9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la phase non polaire non volatile est une huile non polaire.
10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que l'huile non polaire est l'huile de paraffine.
- 20 11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient entre 5 et 15% d'huile de paraffine.
12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient également une gomme de silicone.
- 25 13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle contient :
  - a) 0.3% de (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
  - b) 60% d' hexaméthyldisiloxane,
  - c) 10% d'huile de paraffine,
  - d) 29.7% d'éthanol.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle contient :

- a) 0.3% de (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- b) 59.4% d' hexaméthyldisiloxane,
- c) 0.6% de gomme de silicone,
- d) 10% d'huile de paraffine,
- e) 29.7% d'éthanol.

10 15. Composition selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la composition est pulvérisable.

16. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications de 1 à 15 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :

- des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
- des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal),
- des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, notamment le psoriasis cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique, l'atopie cutanée, telle que l'eczéma, l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale,
- des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes ou malignes, d'origine virale ou non, notamment les verrues vulgaires, les verrues planes l'épidermodyplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T,
- des proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment des épithélioma baso et spinocellulaires,
- des lésions précancéreuses cutanées notamment les kératoacanthomes,
- des dermatoses immunes notamment le lupus érythémateux,
- des maladies immunes bulleuses,
- des maladies du collagène notamment la sclérodermie,

- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V, du vieillissement de la peau, photo-induit ou chronologique ou des pigmentations et des kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique notamment la xérose,
- des troubles de la fonction sébacée notamment l'hyperséborrhée de l'acné, la séborrhée simple ou la dermite séborrhéique,
- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,
- des désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo,
- des affections du métabolisme des lipides, tel l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète non insulino-dépendant ou le syndrome X,
- des affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- des états cancéreux ou précancéreux,
- de l'alopécie de différentes origines, notamment l'alopécie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,
- des troubles du système immunitaire, tel l'asthme, le diabète sucré de type I, la sclérose en plaque, ou autres disfonctionnements sélectifs du système immunitaire, ou
- des affections du système cardiovasculaire telles que l'artérosclérose ou l'hypertension.

20

17. Utilisation d'une composition, selon la revendication 16, pour le traitement du psoriasis.

25

18. Procédé d'amélioration de la pénétration d'un actif pharmaceutique dérivé de vitamine D caractérisé en ce que l'on applique sur la peau une composition comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé dérivé de vitamine D,
  - b) au moins un silicone volatile,
  - c) une phase non polaire non volatile,
- la dite composition étant sous forme d'un spray.

30

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'actif est le (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol, le silicone volatile est l'hexaméthyldisiloxane, le solvant hydrophobe est l'huile de paraffine.

20. Procédé selon l'une des revendications 18 ou 19 caractérisé en ce que la composition comprend également une gomme de silicone.



## RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

N° d'enregistrement  
nationalFA 641136  
FR 0313660établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 6 538 039 B2 (LAURENT PHILIPPE) 25 mars 2003 (2003-03-25)	1,2,5-9, 16,18	A61K31/575
Y	* abrégé *	3,12-15, 17,19,20	A61P17/00 A61P17/06
	* colonne 2, ligne 66 - colonne 3, ligne 13 *		
	* colonne 3, ligne 16 - ligne 31 *		
	* colonne 3, ligne 45 - colonne 4, ligne 31 *		
	* exemples 23-26 *		
	* revendications 1-13 *		
	-----		
X	WO 97/15295 A (LAFON LABOR ; LAURENT PHILIPPE (FR)) 1 mai 1997 (1997-05-01)	1,2,5-9, 16,18	
Y	* page 2, ligne 14 - page 3, ligne 19 *	3,12-14, 17,19,20	
	* page 3, ligne 23 - ligne 28 *		
	* page 4, ligne 26 - page 5, ligne 14 *		
	* page 5, ligne 15 - page 6, ligne 2 *		
	-----		
X	EP 0 512 814 A (UNILEVER PLC ; UNILEVER NV (NL)) 11 novembre 1992 (1992-11-11)	1,5-7, 16,18	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Y	* exemples 1-4,7-11,14 *	2-4, 8-11,13, 14,19,20	A61K
	-----		
Y	US 4 889 845 A (LAWTER JAMES R ET AL) 26 décembre 1989 (1989-12-26)	1-20	
	* revendications 1-7 *		
	& EP 0 249 193 A (AMERICAN CYANAMID CO) 16 décembre 1987 (1987-12-16)		
	* abrégé *		
	-----		
	-/-		
1	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
EPO FORM 1503 12/99 (PAC14)	17 juin 2004	Giacobbe, S	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
X : particulièrement pertinent à lui seul	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.		
A : arrrière-plan technologique	D : cité dans la demande		
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant		



## RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 641136  
FR 0313660

<b>DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b>		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes				
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0143, no. 90 (C-0751), 23 août 1990 (1990-08-23) & JP 2 145512 A (SHIN ETSU CHEM CO LTD), 5 juin 1990 (1990-06-05) * abrégé *	1-20			
Y	----- US 4 678 663 A (WORTZMAN MITCHELL S ET AL) 7 juillet 1987 (1987-07-07) * colonne 2, ligne 35 - ligne 55 * * colonne 2, ligne 62 - colonne 3, ligne 2 * * tableau 1 * * exemples 1-15 *	1-20			
Y	----- EP 0 966 972 A (DOW CORNING SA) 29 décembre 1999 (1999-12-29) * alinéa [0005] - alinéa [0007] * * alinéa [0010] * * alinéa [0013] - alinéa [0015] * * alinéa [0019] - alinéa [0020] *	12,20			
D,Y	----- FR 2 785 284 A (GALDERMA RES & DEV) 5 mai 2000 (2000-05-05) * page 4, ligne 10 - page 6, ligne 21 *	3,13-15, 17,19			
E	----- WO 2004/039390 A (GOULBOURNE MARY J) 13 mai 2004 (2004-05-13) * page 1, alinéa 1 - alinéa 7 *	1,6,10, 11,16			
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)					
1	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur			
	17 juin 2004	Giacobbe, S			
<b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b>					
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant					

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0313660 FA 641136**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 17-06-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6538039	B2 15-08-2002	FR 2719220 A1 US 2002111387 A1 AT 210430 T AU 680731 B2 AU 1767595 A CA 2148112 A1 DE 69524470 D1 DE 69524470 T2 DK 679392 T3 EP 0679392 A1 ES 2169746 T3 HK 1008658 A1 HU 75251 A2 JP 2740465 B2 JP 8059456 A KR 233770 B1 NZ 272014 A PT 679392 T TW 448050 B ZA 9503392 A	03-11-1995 15-08-2002 15-12-2001 07-08-1997 16-11-1995 30-10-1995 24-01-2002 23-05-2002 08-04-2002 02-11-1995 16-07-2002 26-04-2002 28-05-1997 15-04-1998 05-03-1996 01-12-1999 26-05-1997 31-05-2002 01-08-2001 28-10-1996
WO 9715295	A 01-05-1997	FR 2740038 A1 AT 220899 T AU 713474 B2 AU 7306396 A CA 2235346 A1 CN 1202819 A DE 69622574 D1 DE 69622574 T2 DK 855907 T3 EP 0855907 A1 ES 2179213 T3 WO 9715295 A1 HU 9802983 A2 JP 2000500436 T NZ 320337 A PT 855907 T US 6325990 B1	25-04-1997 15-08-2002 02-12-1999 15-05-1997 01-05-1997 23-12-1998 29-08-2002 19-12-2002 11-11-2002 05-08-1998 16-01-2003 01-05-1997 28-06-1999 18-01-2000 23-12-1998 29-11-2002 04-12-2001
EP 0512814	A 11-11-1992	EP 0512814 A1	11-11-1992
US 4889845	A 26-12-1989	US 5280018 A AU 600277 B2 AU 7411687 A DK 294487 A EP 0249193 A2	18-01-1994 09-08-1990 10-12-1987 10-12-1987 16-12-1987

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0313660 FA 641136**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 17-06-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4889845 A		FI 872553 A HU 49284 A2 JP 63045221 A NZ 220628 A ZA 8704141 A	10-12-1987 28-09-1989 26-02-1988 28-08-1990 25-05-1988
EP 0249193 A	16-12-1987	AU 600277 B2 AU 7411687 A DK 294487 A EP 0249193 A2 FI 872553 A HU 49284 A2 JP 63045221 A NZ 220628 A US 4889845 A US 5280018 A ZA 8704141 A	09-08-1990 10-12-1987 10-12-1987 16-12-1987 10-12-1987 28-09-1989 26-02-1988 28-08-1990 26-12-1989 18-01-1994 25-05-1988
JP 2145512 A	05-06-1990	AUCUN	
US 4678663 A	07-07-1987	AT 48940 T CA 1234759 A1 DE 3574928 D1 DK 456985 A EP 0172228 A1 FI 853431 A ,B, JP 61501091 T NO 853941 A NO 165137 B WO 8503434 A1 US 4725429 A US 4727088 A US 4738956 A	15-01-1990 05-04-1988 01-02-1990 07-10-1985 26-02-1986 09-09-1985 29-05-1986 04-10-1985 24-09-1990 15-08-1985 16-02-1988 23-02-1988 19-04-1988
EP 0966972 A	29-12-1999	EP 0966972 A1 DE 69911505 D1 JP 2000053588 A	29-12-1999 30-10-2003 22-02-2000
FR 2785284 A	05-05-2000	FR 2785284 A1 AU 762056 B2 AU 6347699 A BR 9915247 A CA 2348725 A1 CN 1332711 T EP 1124779 A1 WO 0026167 A1	05-05-2000 19-06-2003 22-05-2000 30-10-2001 11-05-2000 23-01-2002 22-08-2001 11-05-2000

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0313660 FA 641136**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 17-06-2004.  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2785284 A		HU 0104195 A2 JP 2002528523 T NO 20012116 A NZ 511239 A PL 347548 A1 RU 2208601 C2 US 6689922 B1 ZA 200103186 A	28-03-2002 03-09-2002 02-07-2001 28-11-2003 08-04-2002 20-07-2003 10-02-2004 22-11-2001
WO 2004039390 A	13-05-2004	US 2004013744 A1 WO 2004039390 A1	22-01-2004 13-05-2004

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82